

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-296019

(43) 公開日 平成9年(1997)11月18日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 8 F 293/00	MRK		C 0 8 F 293/00	MRK
A 6 1 K 47/30			A 6 1 K 47/30	B
C 0 8 F 4/04	MEG		C 0 8 F 4/04	MEG

審査請求 未請求 請求項の数3 O L (全 12 頁)

(21) 出願番号	特願平8-113461	(71) 出願人	000004341 日本油脂株式会社 東京都渋谷区恵比寿四丁目20番3号
(22) 出願日	平成8年(1996)5月8日	(72) 発明者	杉山 一男 広島県東広島市高屋町中島801-13

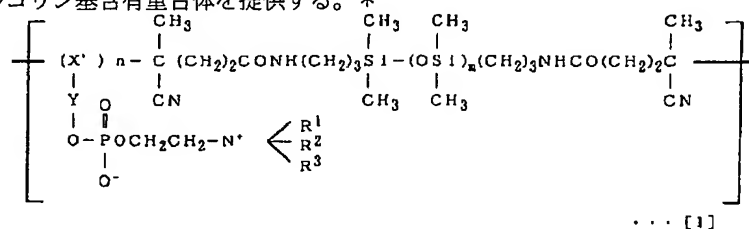
(54) 【発明の名称】 ブロック共重合体および医療用材料

(57) 【要約】

【課題】 抗タンパク付着、抗細胞接着などの生体適合性に優れ、高分子で、かつ強固なフィルムなどの成型体を容易に成形することができる新規かつ有用なポリシロキサン基-ホスホリルコリン基含有重合体を提供する。*

* 【解決手段】 特定のポリシロキサン基含有アゾ系重合開始剤を用いてホスホリルコリン基単量体を重合した、下記の一般式 [1] で示されるブロック共重合体。

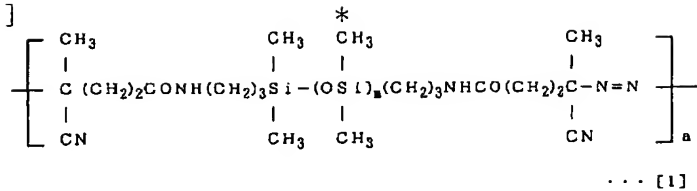
【化1】



【特許請求の範囲】

【請求項1】一般式〔1〕

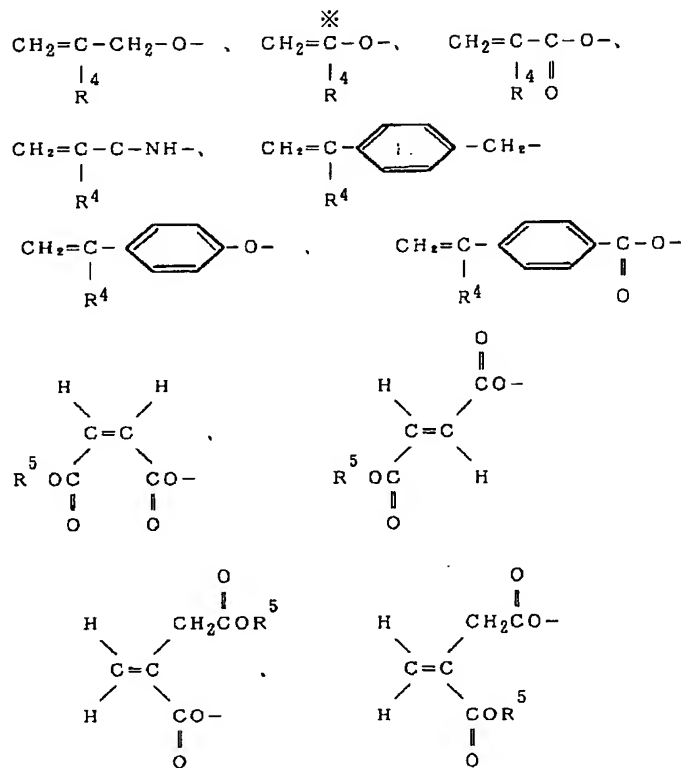
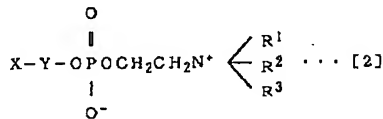
*【化1】



〔ただし、式中、mは50～300（ポリシロキサン部
分の分子量4,000～20,000）、aは20～3
00（数平均分子量10,000～100,000）〕
で示されるポリシロキサン基含有アゾ系重合開始剤を用
いて、下記一般式〔2〕

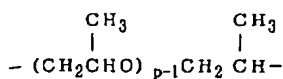
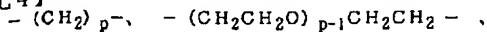
※〔ただし、式中、R¹、R²、R³は炭素数1～8のアル
キル基、アリル基またはヒドロキシアルキル基、Xは、
【化3】

【化2】



〔ただし、式中、R¹は水素原子もしくはメチル基、R⁵
は炭素数1～20のアルキル基、アルケニル基、ヒドロ
キシアルキル基を示す〕であり、また、Yは、

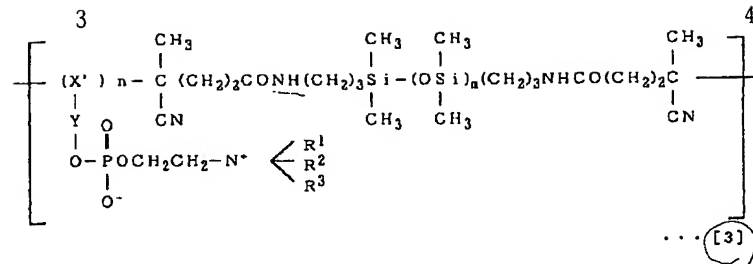
【化4】



であり、pは1～9の整数である。〕で示されるホスホ
リルコリン基含有単量体を必須成分として重合してなる
ポリシロキサン基-ホスホリルコリン基含有ブロック共
重合体。

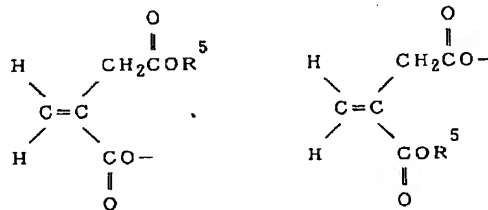
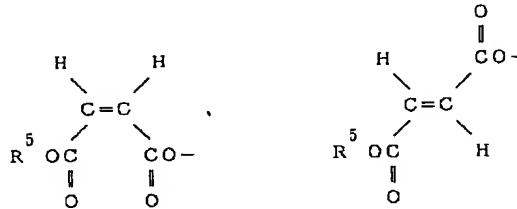
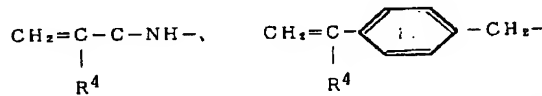
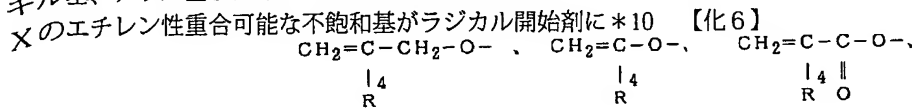
【請求項2】請求項1記載のポリシロキサン基-ホスホ
リルコリン基含有ブロック共重合体の構造が下記一般式
〔3〕

【化5】

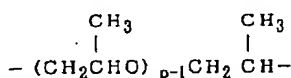
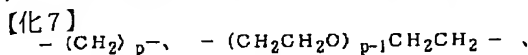


[ただし、式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 は炭素数1～8のアルキル基、アリル基またはヒドロキシルアルキル基、 X' は

*よって開裂して生成したエチレン連鎖であり、そのX



(ただし、式中、 R^4 は水素原子もしくはメチル基、 R^5 は炭素数1～20のアルキル基、アルケニル基、ヒドロキシルアルキル基をしめす)であり、またYは、



であり、pは1～9の整数である。また、nは10～50000の整数、mは50～300、bは20～300である。また25℃におけるメタノール溶液としたときの極限粘度が0.05～0.5dl/gである。]で示されるブロック共重合体。

【請求項3】請求項1記載のポリシロキサン基-ホスホリルコリン基含有ブロック共重合体を有効材料とする医療用材料。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、ポリシロキサンおよびホスホリルコリン基を有するブロック共重合体に関する。さらには、該ブロック共重合体を用いる医療用材料に関する。

【0002】

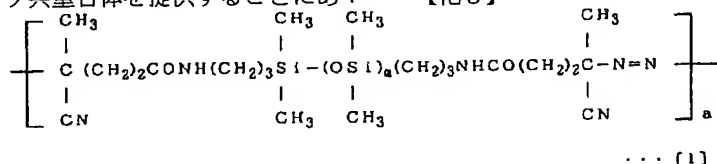
【従来の技術】生体内には多種のリン脂質が含まれており、これらのリン脂質は生体が生命を維持するために重要な役割を演じていることが明らかになっている。例えば、ホスホリルコリン基などを有するリン脂質は細胞膜などの細胞質の構成要素であり、生体の種々な代謝過程と密接な関係があり、またその他にも脳組織のエネルギー源、脂肪の運搬および吸収、血液の凝固、食物の味覚などにも非常に重要な役割を果たしている。このようにリン脂質は生体全体の生命維持において多くの機能をもつため、人工臓器用等の医用材料、バイオセンサー等のセンサー類などに応用する試みが数多くなされている。

必ずしも十分な性能を示したものはほとんどなかった。

また、一方ポリシロキサンは化学的安定性が高く、溶出物をほとんど含まないといった点でも生体安定性に優れている。また分子鎖の運動性が非常に高く、分子量や架橋度の違いによってオイル、ゲル、ペースト、エラストマー、プラスチック等と性状を変えることができる特性をもっている。さらに気体透過性、生体親和性、撥水性等の機能をもつことが知られている。また一方、ポリシロキサン基を含有するアゾ系重合開始剤を用いて、不飽和単量体を重合した共重合体は知られている（特公平 2-33053号公報）。しかしながらポリシロキサン成分とホスホリルコリン成分を同一分子内にもつ共重合体、特にブロック共重合体は知られていなかった。

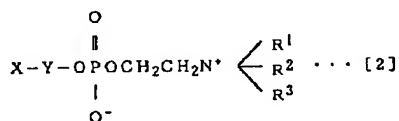
【0003】

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、上記問題点を解決するため、ポリシロキサン基とホスホリルコリン基を有するブロック共重合体を提供することにある。



【ただし、式中、mは50～300（ポリシロキサン部分の分子量4,000～20,000）、aは20～300（数平均分子量10,000～100,000）】
で示されるポリシロキサン基含有アゾ系重合開始剤を用いて、下記一般式【2】

【化9】



る。さらにまた、本発明の目的は、該ブロック共重合体を用いる医療用材料を提供することにある。

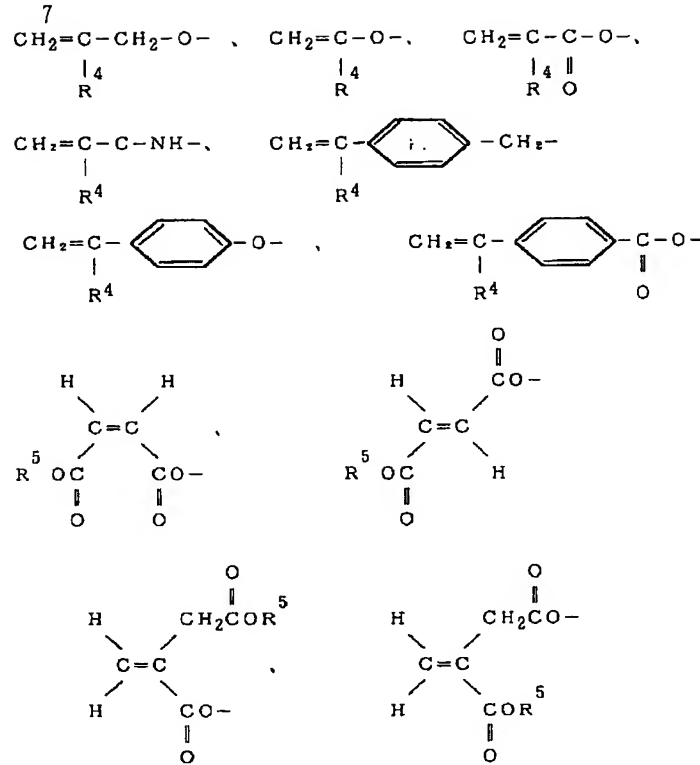
【0004】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記問題点に鑑み鋭意検討した結果、ポリシロキサン基含有アゾ系重合開始剤を用いて、ホスホリルコリン基含有単量体を重合するとポリシロキサン基とホスホリルコリン基の両方を含有するブロック共重合体ができることを見だし、また、生体親和性という点では共通の特性であるが、その他の諸物性、特性の異なる2種類のセグメント、すなわちポリシロキサン基とホスホリルコリン基を有する構造からなるブロック共重合体が、従来になく新規な機能を発現する材料になりうる可能性を有していることを見だし、本発明を完成した。すなわち、本発明は、一般式【1】

【化8】

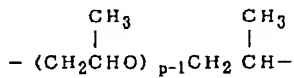
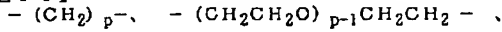
【ただし、式中、R¹、R²、R³は炭素数1～8のアルキル基、アリル基またはヒドロキシアルキル基、Xは、

【化10】



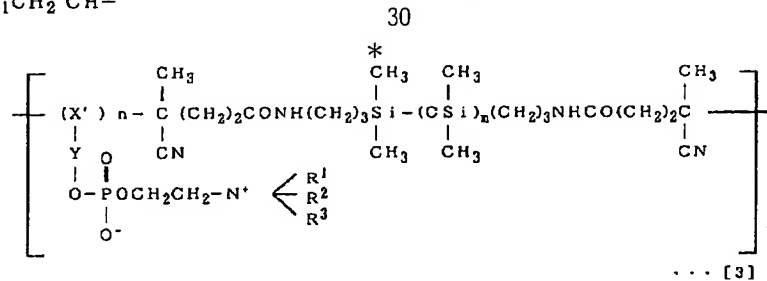
(ただし、式中、 R^4 は水素原子もしくはメチル基、 R^5 は炭素数1~20のアルキル基、アルケニル基またはヒドロキシアルキル基を示す)であり、またYは、

【化11】



*であり、pは1~9の整数である。]で示されるホスホリルコリン基含有単量体を必須成分として重合してなるポリシロキサン基-ホスホリルコリン基含有ブロック共重合体である。またさらに、前記のポリシロキサン基-ホスホリルコリン基含有ブロック共重合体の構造が下記一般式[3]

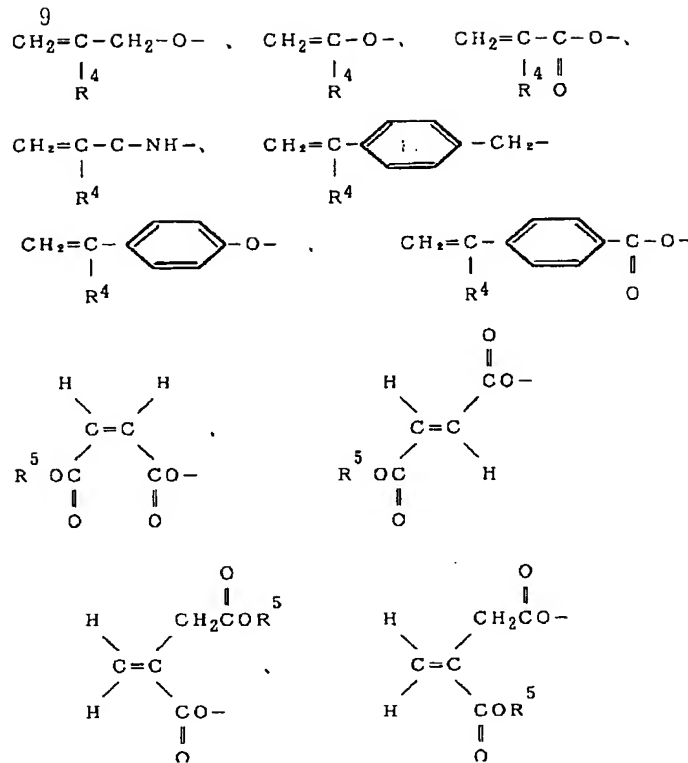
【化12】



[ただし、式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 は炭素数1~8のアルキル基、アリル基またはヒドロキシアルキル基、 X' はXのエチレン性重合可能な不飽和基がラジカル開始剤に

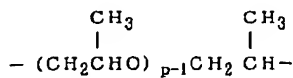
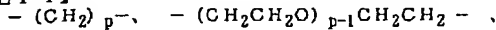
よって開裂して生成したエチレン連鎖であり、そのXは、

【化13】



(ただし、式中、 R^4 は水素原子もしくはメチル基、 R^5 は炭素数1～20のアルキル基、アルケニル基またはヒドロキシアルキル基を示す)であり、またYは、

【化14】



であり、pは1～9の整数である。また、nは10～50000の整数、mは50～300、bは20～300である。また25℃におけるメタノール溶液としたときの極限粘度が0.05～0.5dl/gである。]で示されるブロック共重合体である。またさらに、前記のポリシロキサン基-ホスホリルコリン基含有ブロック共重合体を用いることを特徴とする医療用材料である。

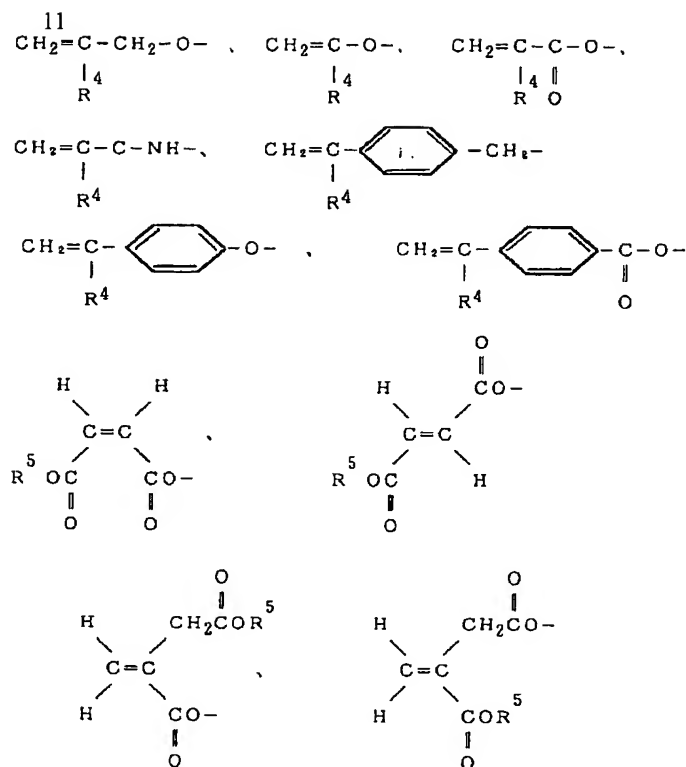
【0005】

【発明の実施の形態】一般式[1]で示されるポリシロ 40

キサン基含有アゾ系重合開始剤は、ポリシロキサン基単位を有するラジカル発生剤である。具体的には、例えば、市販のアゾ系重合開始剤として和光純薬(株)製VPSシリーズが挙げられる。VPS-0501は、数平均分子量約3～4万、シロキサン部分の分子量約5千であり、VPS-1001は、数平均分子量約7～9万、シロキサン部分の分子量約1万のものが挙げられる。一般式[1]において、mは、50～300で、ポリシロキサン部分の分子量1,000～20,000であり、aは、20～300、数平均分子量10,000～100,000である。

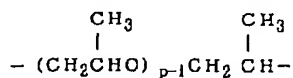
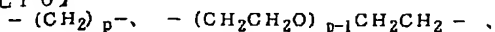
【0006】一般式[2]において、Xはアリルオキシ基、ビニルオキシ基、プロペニルオキシ基、(メタ)アクリル基、(メタ)アクリルアミド基、p-メチルスチリル基、p-メチル- α -メチルスチリル基などが挙げられる。具体的には、

【化15】



などの化合物の基が挙げられる。 R^1 、 R^2 、 R^3 は炭素数1～8のアルキル基、アリル基またはヒドロキシアルキル基、 R^4 は水素原子もしくはメチル基、 R^5 は炭素数1～20のアルキル基、アルケニル基またはヒドロキシアルキル基である。一般式〔2〕において、Yは、アルキル鎖、エチレンオキシド鎖、プロピレンオキシド鎖由来の基であり、具体的には、

【化16】



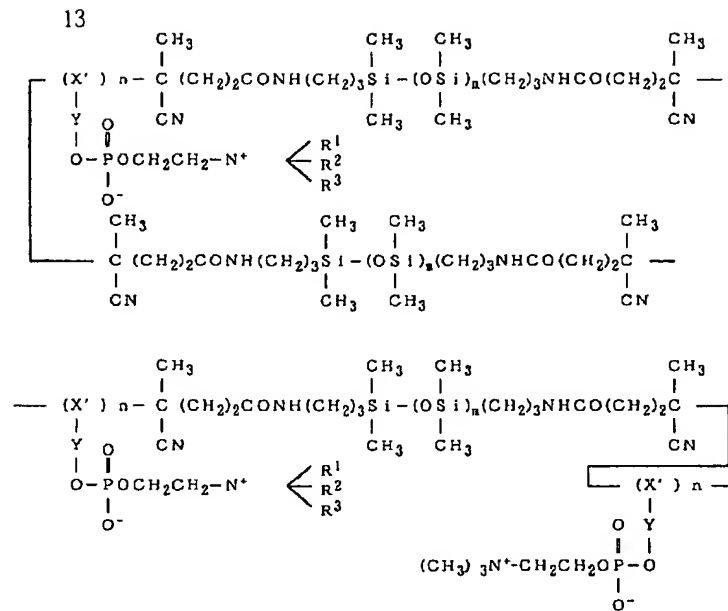
などの化合物の基が挙げられる。 p は1～9の整数である。

【0007】一般式〔3〕で示されるブロック共重合体は、前記の一般式〔1〕のポリシロキサン基含有アゾ系重合開始剤を用いて、一般式〔2〕で示されるホスホリルコリン基含有単量体を重合して得られる。ホスホリルコリン基含有単量体の具体例としては、前記のXおよびYの組み合わせによって各種単量体が挙げられるが、特

にたとえば、2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン（以下MPCと略す。）が入手しやすく好ましく挙げることができる

本発明のブロック共重合体の製造は、前記のポリシロキサン基含有アゾ系重合開始剤、MPCを、たとえばエタノール、ベンゼン等の単一有機溶媒、またはこれらの混合溶媒中に溶解してガラスアンプル等の容器の中で、脱気または窒素置換を行った環境下で、50～100℃、好ましくは60～80℃の条件で、10～40時間、好ましくは15～25時間振盪しながら重合する。重合後たとえばジエチルエーテルのような沈殿剤中にブロック共重合体を析出させることによって目的のブロック共重合体を得ることができる。得られた共重合体の構造としては、アゾ系重合開始剤のラジカル重合の機構より下記に示すような生成物構造が考えられる。本発明ではアゾ系重合開始剤の溶解するジエチルエーテルに不溶な、すなわちアゾ系重合開始剤が分解しモノマーとブロック共重合体を生成したこれら共重合体成分の混合物として得られる。重合体の構造式を下記に示す。

【化17】



【0008】本発明のブロック共重合体は、ポリシロキサン基およびホスホリルコリン基の両成分とも一般的に言う生体親和性のある材料である。それとともに本発明のポリマーの構成成分であるシロキサンセグメントは疎水性であり、ホスホリルコリン基単位は、一般的に大きな親水性を有する。これ以外にも、極性—非極性といった諸物性的には異なった特性を有する2成分より成っている。現在、生体の分子認識の一説として生体が自己認識する場合、材料表面の親水—疎水成分からなるマイクロドメイン構造の大きさが大きな役割を果たしていることが言われている。この説からすると本材料を精密に分子設計することによって、生体により近い材料をつくり出すことができるとともに用途に応じた材料設計も可能と

考えらる。

【0009】また、本発明のブロック共重合体は、従来の天然リン脂質に比較して製膜性や成形性に優れており、容易にフィルム状や繊維状に成形可能である。しかも得られたフィルム、繊維などの成型品は天然のリン脂質から成形された成型品に較べはるかに強固なものとなる。例えば、溶液キャスト法などの極めて簡単な方法により、容易にフィルムを成形することができる。また本発明のブロック共重合体は、ホスホリルコリン基およびポリシロキサン基を含有する構造を有しているため、ポリシロキサン基のセグメントとホスホリルコリン基のセグメントの分子量の違いによってオイル、ゲル、ペースト、エラストマー、プラスチック等と性状を変えることができるとともに、抗血栓、抗細胞接着、抗タンパク付着等の生体親和性、酸素透過性などガス透過性、また撥水性などをもっている。このため人工臓器などの医用材料、バイオセンサー等のセンサー類、コンタクトレンズ等のアイケア品、ガス分離膜など、幅広い分野への利用が可能である。特に、抗血栓、抗タンパク付着、抗細胞接着等の生体親和性に優れ、医療用材料として好適で

ある。

【0010】

20 【発明の効果】本発明は、新規かつ有用なポリシロキサン基—ホスホリルコリン基を含有する構造のブロック共重合体である。本発明のブロック共重合体は、ポリシロキサンセグメントを構成するたとえばアゾ開始剤の種類、組成を容易に変えることによって、また、リン脂質類似構造を有するモノマーたとえばMPCの組成を変えることによって、膜のマイクロ構造等の特性、諸物性、溶解性等を幅広くまた望むように設計することが可能で、強固なフィルムなどの成形体を容易に成形することができ、また、抗タンパク付着、抗細胞接着等の生体親和性に優れ、医療用材料として好適である。

【0011】

【実施例】次に実施例を用いて本発明を説明する。

40 【実施例1—1】P-1のブロック共重合体(PDMS—b—PMPC)の合成表1に示すように所定量の2—メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン(MPC)及びポリシロキサン開始剤(和光純薬製VSPシリ—ズ、VPS—0501)をエタノール：ベンゼン(30：70 V/V%)の混合溶媒に溶解してガラス製重合管に入れ、液体窒素浴を用いて脱気操作を行った後溶封した。重合管は80℃、20時間振とうし重合させた。反応後、内容物を多量のジエチルエーテル中に注入してブロック共重合体(P-1とする。)を析出させた。溶媒のジエチルエーテルに不溶のブロック共重合体として0.454g得た。収率は59.8%であった。

【0012】得られたP-1の共重合体を¹H—NMRで測定した。結果は次のとおりであった。

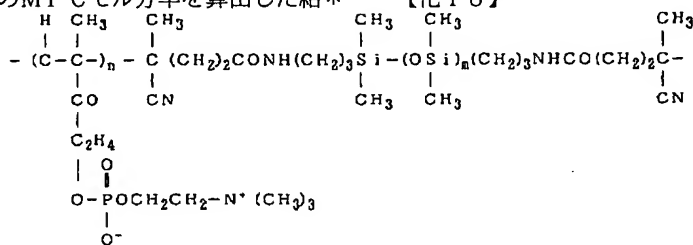
¹H—NMR (δ (ppm) : TMS/CD₃OD)

0.12	—Si(CH ₃) ₂ O—
0.8—1.4	—CH ₃
1.7—2.2	—CH ₂ —

3. 2-3. 4 15 $-\text{N}(\text{CH}_3)_3$
 3. 7-3. 9 $-\text{CH}_2-$
 4. 0-4. 1 $-\text{CH}_2\text{N}-$
 4. 1-4. 3 $-\text{POCH}_2-$
 4. 3-4. 4 $-\text{COOCH}_2-$

また、 $^1\text{H-NMR}$ の測定からプロトンの面積比より表

1のP-1の共重合体中のMPCモル分率を算出した結果*



*果は、79モル%であった。またさらに、P-1の共重合体の赤外吸収スペクトル(IR)を測定した。結果を図1に示した。なお、比較として、MPCの単独重合体、アゾ系重合開始剤の測定結果も併せて示した。以上の結果から、P-1の主な構造は、次のものと推定した。

得られたブロック共重合体P-1の極限粘度はメタノールを溶媒としてウペローデ型粘度計で、25℃で測定した。その結果、0.150dl/gであった。

※【0013】

【表1】

共重合体 記号	アゾ系重合開始剤 種類と量 (g)	MPC 量(g) とモル数 (mmol)	Si(CH ₃) ₂ O/MPCの モル比	収率 (%)	粘 度 [η] (dl/g)	共重合体 中の MPCの モル%	接 触 角 (度)
P-1	VPS- 0501 0.15	0.61 2.07	50/ 50	59.8	0.150	79	20
P-2	VPS- 1001 0.15	0.60 2.03	50/ 50	57.6	0.071	88	14

【0014】[実施例1-2] P-2のブロック共重合体(PDMS-b-PMPC)の合成表1に示すように所定量の2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン(MPC)及びポリシロキサン開始剤(和光純薬製VSPシリーズ、VPS-1001)を用いて、実施例1-1と同様にして重合した。溶媒のジエチルエーテルに不溶のブロック共重合体(P-2とする)として0.432g得た。収率は57.6%であった。

【0015】得られたP-2の共重合体を $^1\text{H-NMR}$ で測定した。結果は次のとおりであった。

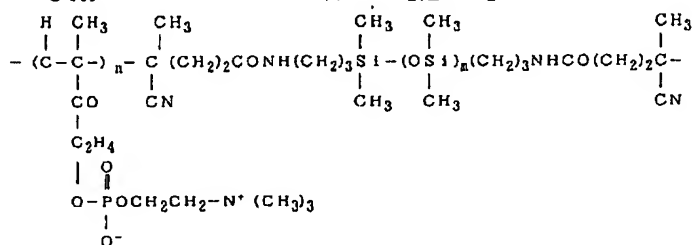
$^1\text{H-NMR}$ (δ (ppm)): TMS/ CD_3OD)

- 0.12 $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{O}-$
 0.8-1.4 $-\text{CH}_3$

- 30★ 1. 7-2. 2 $-\text{CH}_2-$
 3. 2-3. 4 $-\text{N}(\text{CH}_3)_3$
 3. 7-3. 9 $-\text{CH}_2-$
 4. 0-4. 1 $-\text{CH}_2\text{N}-$
 4. 1-4. 3 $-\text{POCH}_2-$
 4. 3-4. 4 $-\text{COOCH}_2-$

また、 $^1\text{H-NMR}$ の測定からプロトンの面積比より表1のポリマー中のMPCモル分率を算出した結果88モル%であった。またさらに、P-2のブロック共重合体の赤外吸収スペクトル(IR)を測定した。結果は実施例1-1と同様であった。得られたP-2のブロック共重合体の構造は、次のものと推定した。

★【化19】



得られたブロック共重合体 P-2 の極限粘度はメタノールを溶媒としてウペローデ型粘度計で、25℃で測定した。その結果、0.071 dl/g であった。結果を併せて表 1 に示した。

【0016】〔参考例 1〕X 線光電子分光法 (XPS) の測定

実施例 1-1 および 1-2 で得られた共重合体 P-1 および P-2 (PDMS-b-PMPC) を 0.1 g 溶かしたメタノール溶液 20 ml をガラス基板 (0.5 × 0.5 cm) 上に展開して、常温常圧でキャストし、続いて常温で減圧乾燥を 10 時間行いフィルムを得た。さらに、このフィルムを 25℃の水に 24 時間浸漬させた後、凍結乾燥させ試料を調製した。島津製作所製 ESCA 750 を使用し、PDMS-b-PMPC フィルムを MgKα (1253.6 eV) で測定した。その結果 P-1 および P-2 ともに共重合体のフィルムの表面に P と Si の元素が検出されたことを確認した。

【0017】〔実施例 2〕タンパク質の吸着試験

実施例 1-1 および 1-2 で得た P-1 および P-2 のブロック共重合体を用いて、直径 0.20 mm、60 cm²/g のガラスビーズを 0.1 重量% PDMS-b-PMPC のメタノール溶液に浸し、表面をコートした。表面コートしたガラスビーズ 83.34 g (0.10 m²) を直径 20 mm、高さ 300 mm のカラムに充填し、0.067 M のリン酸緩衝液 (A1b = pH 5.6, G1o = pH 6.2) でリンスした後、所定濃度のタンパク質水溶液をいれた。2 時間吸着した後その水溶液を 2 ml 採取して水溶液中のタンパク質濃度を決定した。表面コートしたガラスビーズへのタンパク質の吸着量は、仕込みタンパク質量と水溶液中のタンパク質量の差から求めた。水溶液のタンパク質の濃度は Lowry 法で定量した。その結果を図 2 に示す。比較のガラスビーズ単独での吸着量に比べ、P-1 および P-2 の共重合体を用いた場合はタンパク質の吸着が少ないことがわかる。

【0018】〔実施例 3〕細胞接着試験

P-1 または P-2 の共重合体のメタノール溶液からキャストしてフィルム状の成形体を得た。このフィルムを*

* 紫外線滅菌を 2 時間行ったのち、マウス繊維芽細胞 (L-929) の所定量を培養液に分散させ、フィルムに細胞を播種し、写真撮影 (×100) を行った。また比較のためにガラスセルとの接着試験も行った。その結果は、次の状態が観察された。P-1 の共重合体のフィルムは、L-929 の接着は全く認められない。P-2 の共重合体のフィルムでは、L-929 の接着が認められ、コンフルエンス状態 (規則的な配向状態) となる。ガラス基板では、L-929 の変成が認められ、異物認識されている。結果を図 3 に示した。以上の結果から、比較例のガラス基板では、異物認識されて変成しているのに対して、本発明の実施例 1-1 の P-1 の共重合体のフィルムでは、異物としての認識がなく、細胞種が接着しない。これに対して、本発明の実施例 1-2 の P-2 の共重合体のフィルムでは、異物としての認識がなく、細胞種が接着し、増殖することがわかる。

【0019】〔参考例 2〕接触角の測定

接触角は、実施例 1-1 (P-1) または 1-2 (P-2) のブロック共重合体をガラスセル上にコーティングしたものを試料とし、ゴニオメーター式接触角測定器 (ERMA 製型式 G-I 型) を用いて行った。なお、水滴は 15 μl の量をコーティングガラスセルの上に置き、50 秒後に左の接触角を、また、70 秒後に右の接触角を測定した。測定は、6 点の水滴について行い、最大値、最小値を除いた 4 点の平均値から求めた。結果を併せて、表 1 に示した。表より、本発明のブロック共重合体をコーティングしたものは、接触角が 14~20 度と低く、表面のぬれ性が大きいことがわかる。

【図面の簡単な説明】

【図 1】実施例 1-1 の P-1 の共重合体の赤外吸収スペクトル (IR) を図 1-a に示した。なお、比較として、MPC のホモポリマーの IR を 1-b に、またアゾ系重合開始剤の VPS-0501 の IR を 1-c に示した。

【図 2】実施例 2 における実施例 1-1 (P-1) および 1-2 (P-2) のタンパク吸着試験結果を示した。

【図 3】実施例 3 における実施例 1-1 (P-1) および 1-2 (P-2) の細胞接着試験の結果を示した。

【図 3】

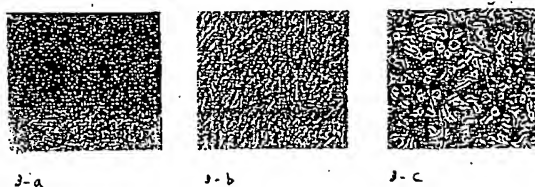


図 3 細胞接着試験結果
3-a: P-1
3-b: P-2
3-c: GLASS

【図1】

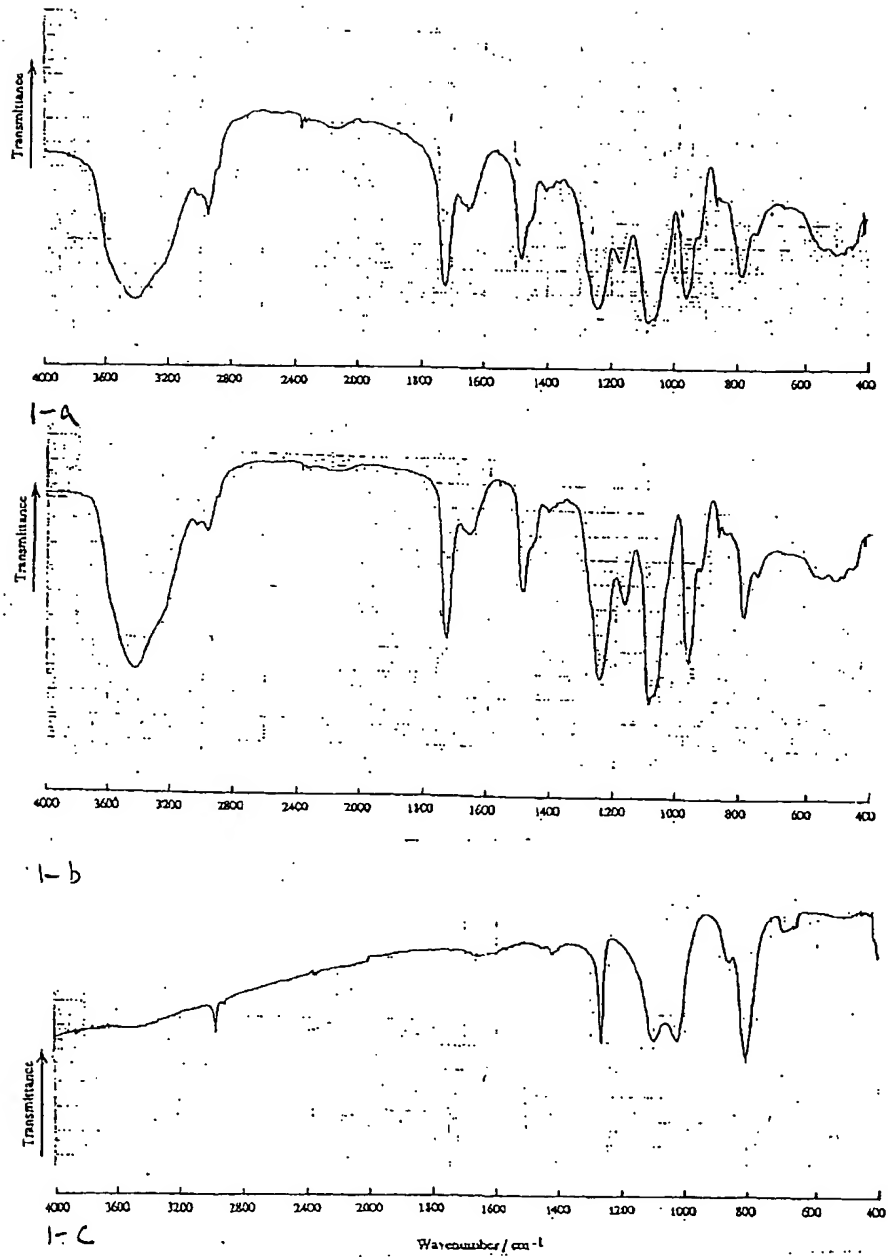


図1 IRスペクトル

1-a ; 実施例1-1 (P-1) のIR

1-b ; ポリMPCの単独重合体

1-c ; アゾ系重合開始剤, VPSのIR

【図2】

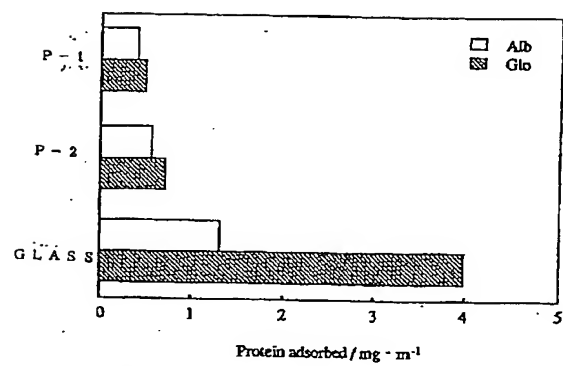


図2 タンパク吸着試験結果